

Кореляційні зв'язки порушень систем пептидних сигнальних молекул і клінічних проявів вугрової хвороби

Бочарова В. В.

Одеський національний медичний університет

Мета дослідження – встановлення залежностей клінічних проявів вугрової хвороби від показників вмісту у крові пептидних сигнальних молекул опіоїдної та неопіоїдної груп та визначення їх значення в діагностично-лікувальному процесі при цьому дерматозі. Об'єкт дослідження – вугрова хвороба. Методи дослідження – загальноклінічні, психологічні, імуноферментні, статистичні. Виявлено кореляційні зв'язки помітної сили, а також пряму кореляційну залежність між ступенями проявів дисморфофобії та депресії, що свідчить про взаємозалежність змін на шкірі і психоемоційного стану хворих на вугрову хворобу. Між ступенями виразності дисморфофобії та депресії і підвищенням вмісту у крові хворих субстанції Р встановлені прямі кореляційні залежності, між зниженням вмісту бета-ендорфіну та лей-енкефаліну – кореляційні залежності зворотного напрямку. Отримані дані свідчать про важливе значення неопіоїдних і опіоїдних пептидних сигнальних молекул у патогенезі вугрової хвороби, що диктує необхідність призначення відповідної коригуючої терапії в системі комплексного лікування таких хворих.

Ключові слова: вугрова хвороба, дисбаланс, неопіоїдний нейропептид, опіоїдний нейропептид.

Вступ. Патогенез вугрової хвороби є складним, і в розвитку цього дерматозу, на який страждають переважно особи молодого віку, впливають функціональні та/або структурні зміни з боку клітин не тільки шкіри, але й інших органів та систем організму. Призначення стандартної терапії таким хворим у більшості випадків забезпечує нестійкий клінічний ефект, що може бути обумовлено недостатнім урахуванням взаємозалежності молекулярних змін, які настають при цьому захворюванні, а також індивідуальних особливостей їх впливу на організм хворих у цілому [1-3]. У цьому зв'язку важливе значення у відношенні до патогенезу вугрової хвороби мають і пептидні сигнальні молекули, які забезпечують регуляцію діяльності клітин різного походження – як аутокринну (власне самих цих клітин), так і паракринну (модуляція клітинного оточення). Особливістю секреції одного з видів таких молекул (нейропептидів) є те, що вони накопичуються у спеціальних везикулярних структурах, а у формуванні секреторних гранул приймають участь білки-граніни, що сприяють утворенню їх агрегатів з іншими прогормонами і біогенними амінами; таким чином, при секреції разом з ними звільняються і неспецифічні продукти, що й забезпечує їх функціональні впливи, у тому числі – бактеріостатичний. Це є актуальною проблемою вугрової хвороби, яка є недостатньо вивченою як у відношенні патогенезу цього захворювання, так і в плані при-

значення відповідного лікування хворим [4, 5].

Робота виконана у рамках комплексної НДР Одеського національного медичного університету «Обґрунтування сучасних підходів до діагностики, лікування і профілактики хронічних дерматозів та захворювань, що передаються статевим шляхом» (№ держ. реєстрації 0116U008932).

Мета дослідження – встановити спрямованість і ступінь залежності клінічних проявів вугрової хвороби від показників вмісту у крові пептидних сигнальних молекул опіоїдної і неопіоїдної груп, оцінити їх значення у діагностично-лікувальному процесі при цьому дерматозі.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилося 117 осіб (39 чоловіків та 78 жінок у віці від 18 до 25 років) з давністю захворювання три і більше років. Ступені клінічних проявів на шкірі вугрової хвороби у них визначали за методикою, рекомендованою наказом МОЗ України від 08.05.2009 р. № 312, з конвертацією в умовні бали (у. б.):

- легкий ступінь (1 у. б.);
- середній ступінь (2 у. б.);
- тяжкий ступінь (3 у. б.).

Прояви порушень психофізіологічного стану досліджували:

- за методикою І. В. Коваленка [6] – для визначення ступеня депресій (за такою ж методикою конвертації в умовних балах, як і дерматологічного статусу, тобто ступені змін оцінюва-

лися як 1, 2, 3 у. б., відповідно);

- за методикою Г. В. Бочарової-Мараховської та співав. [7] – для визначення ступеня дисморфофобії; при цьому сума балів, отриманих за методикою анкетування:

1) менше 8 балів свідчила про відсутність дисморфофобії;

2) від 8 до 30 балів відповідала середньому ступеню дисморфофобії;

3) більше 30 балів відповідала тяжкому ступеню дисморфофобії.

Рівні вмісту у сироватці крові хворих на вугрову хворобу субстанції *P*, бета-ендорфіну та лей-енкефаліну визначали (у нг/мл) імуноферментним методом з використанням наборів реактивів:

- «Substance P, 96»;
- «Beta Endorphin, 96» (BCM Diagnostics);
- «Leu-Enkephalin, 96» (LifeSpan BioSciences).

Контрольну групу складали 35 практично здорових осіб.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили за допомогою ліцензованої комп'ютерної програми «STATISTICA®...» версія 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5) із застосуванням параметричного та непараметричного методів (*U*-критерій Манна-Уїтні, критерій Вілкоксона); кореляційні зв'язки визначали за критерієм Спірмена (*r*) таким чином [8]:

- $r = 0,1-0,3$ – слабка сила зв'язку;
- $r = 0,3-0,5$ – помірна;
- $r = 0,5-0,7$ – помітна;
- $r = 0,7-0,9$ – висока;
- $r = 0,9-0,99$ – досить висока сила зв'язку.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що прояви захворювання на шкірі відповідали

- легкому ступеню (1 у. б.) – у 16 (13,7 %) хворих на вугрову хворобу;

- середньому (2 у. б.) – у 93 (79,5 %);

- тяжкому (3 у. б.) – у 8 (6,8 %) хворих.

Дисморфофобію виявлено в усіх хворих, при цьому її прояви були:

- легкого ступеня – у 20 (17,1 %) хворих;
- середнього – у 89 (76,1 %);
- тяжкого – у 16 (6,8 %) хворих.

Депресивні стани виявлено у 111 (94,9 %) хворих, при цьому її прояви були:

- легкого ступеня – у 56 (47,9 %) хворих;
- середнього – у 44 (37,6%);
- тяжкого – у 11 (9,4%) хворих, –

і лише у 6 (5,1 %) хворих із легким перебігом клінічних проявів захворювання їх виявлено не було (Рис. 1).

Результати кореляційного аналізу свідчать про пряму кореляційну залежність:

- між ступенями виразності клінічних проявів на шкірі і дисморфофобії та депресії при наявності помітної сили зв'язку ($r = 0,679$);

- між ступенями проявів дисморфофобії та депресії, причому – при наявності високої сили зв'язку ($r = 0,748$), –

що вказує на тісні взаємозалежності між змінами на шкірі та психоемоційним станом хворих на вугрову хворобу.

Взаємозалежність порушень психоемоційного стану хворих на вугрову хворобу простежується і у відношенні реакції центральних представництв вегетативної нервової системи, а саме – нейропептидів. Вміст у сироватці крові хворих медіаторів / модуляторів, які можуть забезпечувати вищезазначені патогенетичні механізми вугрової хвороби, наведено на Рис. 2. Як свідчать наведені дані, у хворих на вугрову хворобу мають місце достовірні ($p < 0,05 - 0,01$) зміни (у порівнянні з контрольною групою практично здорових осіб) вмісту у крові нейропептидів, а саме:

а) підвищення вмісту субстанції *P*, рівні якої складали:

1) $5,89 \pm 0,12$ нг/мл – при легкому ступені клінічних проявів на шкірі;

2) $8,32 \pm 0,11$ нг/мл – при середньому ступені;

3) $9,17 \pm 0,14$ нг/мл – при тяжкому ступені; (контрольна група – $4,36 \pm 0,06$ нг/мл);

б) опіоїдних пептидів, рівні яких були, навпаки, достовірно зниженими і складали, у середньому:

- бета-ендорфін:

1) $1,29 \pm 0,07$ нг/мл – при легкому ступені клінічних проявів на шкірі;

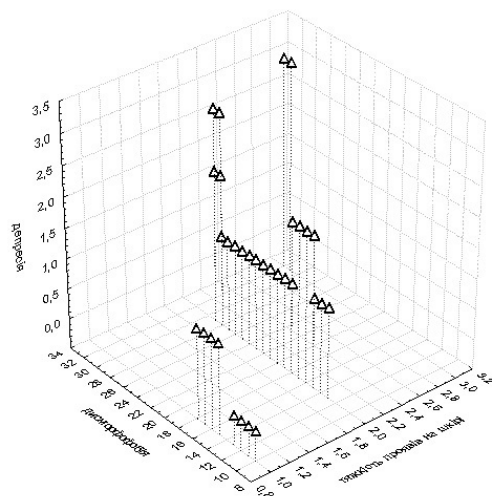
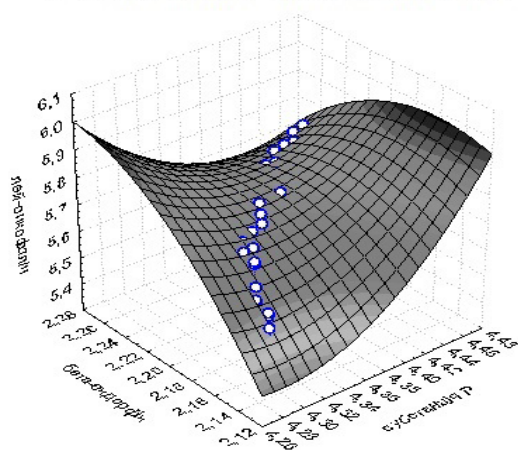
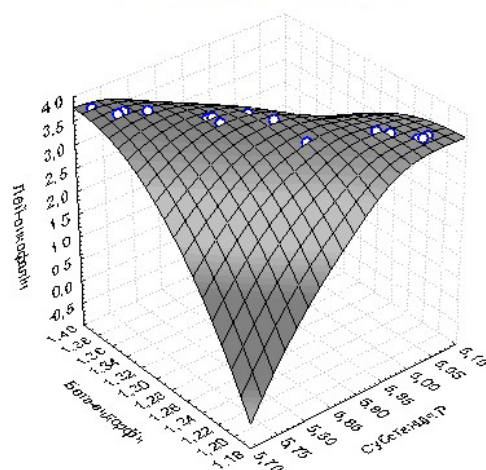


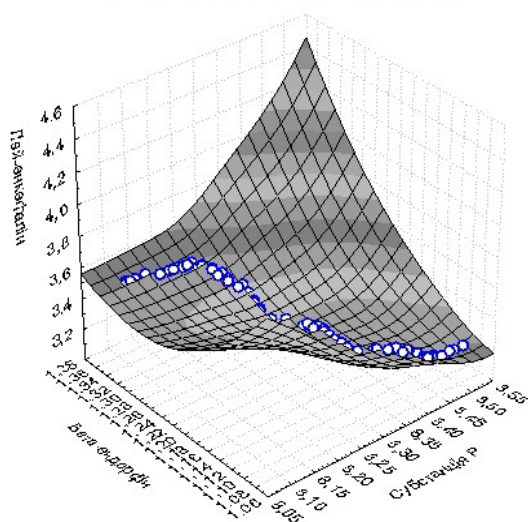
Рисунок 1 – Ступені тяжкості клінічних проявів на шкірі, дисморфофобії та депресії у хворих на вугрову хворобу (тримірний графік)



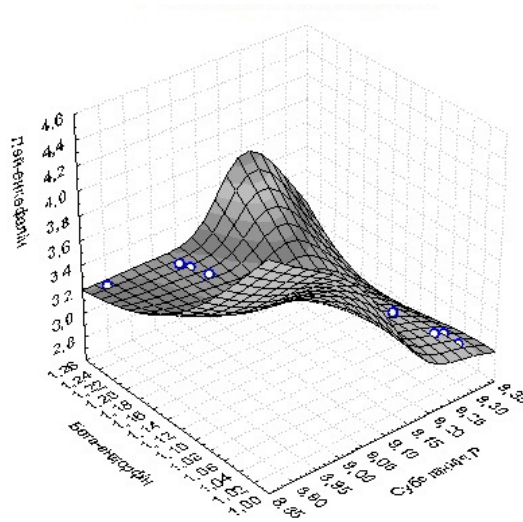
а)



б)



в)



г)

- а) контрольна група – практично здорові особи;
 б) легкий ступінь клінічних проявів;
 в) середній ступінь клінічних проявів;
 г) тяжкий ступінь клінічних проявів;

Рисунок 2 – Інтегральна тримірна діаграма вмісту у сироватці крові нейропептидів (субстанція Р, бета-ендорфін, лей-енкефалін) у осіб контрольної групи та хворих на вугрову хворобу

- 2) $1,22 \pm 0,10$ нг/мл – при середньому ступені;
 3) $1,13 \pm 0,09$ нг/мл – при тяжкому ступені;
 (контрольна група – $2,20 \pm 0,04$ нг/мл);
 - лей-енкефалін:
 1) $3,68 \pm 0,09$ нг/мл – при легкому ступені клінічних проявів на шкірі;
 2) $3,35 \pm 0,11$ нг/мл – при середньому ступені;
 3) $3,05 \pm 0,12$ нг/мл – при тяжкому ступені;
 (контрольна група – $5,70 \pm 0,07$ нг/мл).

Проведення кореляційного аналізу між вмістом у крові даних нейромедіаторів / нейромо-

ляторів та клінічними проявами захворювання (зокрема, ступенем виразності дисморфобії та депресії) показав наявність тісних кореляційних зв'язків; так, встановлено:

- а) пряму кореляційну залежність між вмістом у крові субстанції Р та ступенем виразності:
 - дисморфобії (при різній тяжкості клінічного перебігу на шкірі: $r = 0,984$, $r = 0,651$ та $r = 0,947$, відповідно);
 - депресії ($r = 0,806$, $r = 0,630$);
 б) зворотну кореляційну залежність між да-

ними клінічними проявами та вмістом у крові опіоїдних пептидів:

- бета-ендорфіну ($r = -0,984$, $r = -0,642$, $r = -0,934$ та $r = -0,810$, $r = -0,629$, відповідно)
- лей-енкефаліну ($r = -0,981$, $r = -0,647$, $r = -0,928$ та $r = -0,807$, $r = -0,630$, відповідно).

На взаємозв'язок наявного дисбалансу неопіоїдних (субстанція *P*) та опіоїдних (бета-ендорфін та лей-енкефалін) пептидних сигнальних молекул та їх інтегративну роль при вугровій хворобі вказують і кореляційні зв'язки досить високої сили:

- зворотний зв'язок між рівнем у крові субстанції *P* та бета-ендорфіну і лей-енкефаліну: $r = -0,99$;

- прямий зв'язок між рівнем бета-ендорфіну та лей-енкефаліну:

- 1) $r = 0,988$ – при легкому ступені клінічних проявів на шкірі;
- 2) $r = 0,992$ – при середньому ступені;
- 3) $r = 0,994$ – при тяжкому ступені.

Отримані дані свідчать про те, що провідним «зв'язуючим» ланцюгом між змінами у шкірі, нервовій, імунній та ендокринній системах при вугровій хворобі може виступати субстанція *P* (нейропептидний медіатор / модулятор), що обумовлено функціональними особливостями її секреції у структурах шкіри:

- субстанція *P* продукується в нейронах, які закінчуються поряд із сальними залозами, і її рівень зростає під впливом стресу;

- субстанція *P* це стимулює як проліферацію, так і диференціювання себоцитів зі збільшенням продукції шкірного сала, але одночасно і пригнічує місцеві імунні реакції за рахунок індукції синтезу нейтральної ендопептидази (нейропептид-лімітуючий фактор);

- одночасно, під впливом субстанції *P* стимулюється синтез *E*-селектину ендотеліоцитами посткапілярних венул (які також, як і нерви, розташовані поруч із сальними залозами), і це сприяє міграції лейкоцитів до проблемних зон;

- у результаті – утворюються комедони, а при подальшому розвитку запалення формуються папульозні, пустульозні та інші форми акне.

Субстанція *P* у сальних залозах стимулює розвиток цитоплазматичних органел гермінативних клітин, а також індукує значне збільшення площі сальних залоз. Крім цього, даний нейропептид впливає на проліферацію опасистих клітин за рахунок підвищення експресії фактору росту стовбурових клітин фібробластів. У свою

чергу, продукти дегрануляції опасистих клітин (інтерлейкін-6 та трансформуючий β -фактор росту) індукують експресію фактору росту нервів, який посилює іннервацію ушкодженої ділянки шкіри. Як нервові волокна шкіри, так і «запальні клітини» спроможні до звільнення нейромедіаторів і, таким чином, активують специфічні рецептори на «цільових» клітинах-мішенях шкіри та імунокомпетентних клітинах, які надходять до шкіри. З цих нейромедіаторів як класичні (катехоламіни, ацетилхолін), так і нейропептиди (у тому числі – субстанція *P*) та інші пептиди (похідні проопіомеланокортину) можуть звільнятися не тільки з чутливих нервових волокон, але й – автономних, а також із деяких типів клітин епідермісу та дерми [9, 10]. З урахуванням вищезазначеного, саме субстанція *P* є провідним тригерним чинником розвитку стресу у хворих на вугрову хворобу.

Висновки. Встановлення кореляційних зв'язків помітної та високої сили між ступенями проявів захворювання на шкірі та ступенями дисморфофобії і депресії у хворих на вугрову хворобу та наявності кореляційних зв'язків (прямих і зворотних) між порушенням психофізіологічного стану і змінами вмісту у крові нейропептидів у них (помітної, високої та досить високої сили зв'язку) свідчить про важливе значення дисбалансу неопіоїдних і опіоїдних пептидних сигнальних молекул при цьому захворюванні, перш за все – функціональних розладів ЦНС. Це дає підставу стверджувати, що неопіоїдний пептид (субстанція *P*) при вугровій хворобі виступає, насамперед, не в якості індикатору ноцицептивних реакцій, а відіграє роль як «замикача» патологічного кола з боку морфофункціональних змін шкіри, так і «акумулятора»/«посилювача»/«підтримувача» психофізіологічних розладів з боку ЦНС; це, у свою чергу, призводить до виснаження пептидних молекул опіоїдної природи (бета-ендорфіну та лей-енкефаліну) і впливає на формування досить тривалого та резистентного до традиційних методик лікування перебігу дерматозу.

Перспективи подальших досліджень:

- з'ясування модулюючого впливу нейропептидів на функціонування інших молекулярних систем, які залучаються до патогенезу вугрової хвороби;

- розробка нових комплексних підходів до корекції виявлених змін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Петренко А. В. Алгоритм лікування акне з урахуванням патогенетичних складових. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2017. № 2 (65). С. 44-48.
2. Горбунцов В. В., Дюдюн А. Д. Принципы и методы диагностики кожных заболеваний. Синдромный подход при диагностике заболеваний кожи. Клинические лекции по дерматовенерологии и косметологии / Под ред. В. П. Федотова, А. И. Макачука. Т. 3. Запорожье–Днепропетровск : Просвіта, 2014. С. 282 – 297.
3. Кутасевич Я. Ф., Джораева О. К., Бронова И. М. Акне: динамика изменений микробиоценоза в процессе саногенеза у пациентов, получающих системные ретиноиды. Дерматология та венерология. 2016. № 4 (74). С. 43 – 54.
4. Авдеева Л. В., Алейникова Т. Л., Андрианова Л. Е. Биохимия: Учебник. М. : ГЭОТАР-МЕД, 2013. 768 с.
5. Брин В. Б. Физиология человека в схемах и таблицах: Учебн. пособ. СПб. : Лань, 2016. 608 с.
6. Коваленко І. В. Психосоматичні розлади: діагностика та лікування. Вінниця : Консоль, 2005. 32 с.
7. Бочарова-Мараховська Г. В., Свистунов І. В., Онищенко О. М. [та ін.] Дисморфофобії в косметологічній практиці. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2010. Вип. XXIII, № 2. С. 65 – 68.
8. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика : пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 168 с.
9. Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М. : Медицина, 2006. 384 с.
10. Bigliardi P. L., Bigliardi-Qi M., Sumanovski L. [et al.] Expression of Opiate Receptor and Endorphin in Peripheral Nerve Endings in the Epidermis. *Dermatology*. 2001. Vol. 203. P. 89 – 107.

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМ ПЕПТИДНЫХ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Бочарова В. В.

Одесский национальный медицинский университет

Цель исследования – установление зависимостей клинических проявлений угревой болезни от показателей содержания в крови пептидных сигнальных молекул опиоидной и неопиоидной групп и определение их значения в диагностически-лечебном процессе при этом дерматозе. Объект исследования – угревая болезнь. Методы исследования – общеклинические, психологические, иммуноферментные, статистические. Установлены корреляционные связи заметной силы, а также прямая корреляционная зависимость между степенями проявлений дисморфофобии и депрессии, что свидетельствует о взаимозависимости изменений на коже и психоэмоционального состояния больных угревой болезнью. Между степенями выраженности дисморфофобии и депрессии и повышенным уровнем в крови больных субстанции P установлены прямые корреляционные зависимости, между сниженным уровнем бета-эндорфина и лей-энкефалина – корреляционные зависимости обратной направленности. Полученные данные свидетельствуют о важном значении неопиоидных и опиоидных пептидных сигнальных молекул в патогенезе угревой болезни, что диктует необходимость назначения соответствующей корригирующей терапии в системе комплексного лечения таких пациентов.

Ключевые слова: дисбаланс, неопиоидный нейропептид, опиоидный нейропептид, угревая болезнь.

CORRELATION OF VIOLATIONS OF SYSTEMS OF PEPTIDE SIGNAL MOLECULES AND ACNE CLINICAL MANIFESTATIONS

Bocharova V.

Odesa National Medical University

The aim of the study is establishing the acne clinical manifestations dependencies on the blood levels of the peptide signal molecules of opioid and non-opioid groups and determining their significance in the diagnostic and treatment process under this dermatosis. The object of the study is acne. Methods of research – general clinical, psychological, immuno-enzymatic, statistical. The correlation of appreciable strength as well as the direct correlation between the dysmorphophobia and depression manifestations degrees have been revealed, which indicates the interdependence of the skin changes and psychoemotional state of patients with acne. The direct correlation between the degrees of severity of dysmorphophobia and depression and elevated substance P blood levels as well as the invert correlation between reduced level of beta-endorphin and leu-enkephalin have been revealed in patients with acne. The obtained data testify to the importance of non-opioid and opioid peptide signaling molecules in the acne pathogenesis that dictates the necessity of prescribing the appropriate corrective therapy in the system of complex treatment of such patients.

Keywords: acne, imbalance, non-opioid neuropeptide, opioid neuropeptide.

Бочарова Вероника Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматологии и венерологии Одесского национального медицинского университета.

veronika.bocharova.80@gmail.com